

Aus der Zürcher Heilstätte Wald
(Chefarzt: Dr. med. E. Haeffliger)

Erfahrungen in der Behandlung der Lungentuberkulose mit den Thiosemicarbazonen

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde der medizinischen Fakultät
der Universität Zürich

vorgelegt von

JOHANN JAKOB MANSER

von Appenzell

Genehmigt auf Antrag von Prof. Dr. W. Löffler

Zürich 1952

V O L K S D R U C K E R E I B A S E L

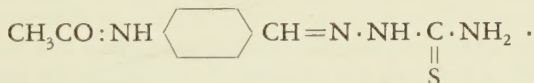
Es ist mir eine angenehme Pflicht, an dieser Stelle meinem verehrten Chef, Herrn Dr. med. E. Haeßliger, für die Überlassung des Themas und für die vielen Ratschläge bei der Ausarbeitung herzlich zu danken. In gleicher Weise spreche ich Herrn Professor Löffler für die Liebenswürdigkeit, meine Arbeit der Fakultät vorgelegt zu haben, meinen besten Dank aus.



Einleitung

Schon seit einiger Zeit war bekannt, daß das Wachstum der Tuberkelbazillen durch die Sulfathiazole und Sulfathiodiazole *in vitro* gehemmt wird. Als Ausgangsstoffe für die Synthese der Sulfathiazole dienten Thiosemicarbazone, die von den Chemikern Behnisch, Mietzsch und Schmidt der Firma Bayer synthetisiert und an Domagk zur Prüfung auf ihre Tuberkulosewirkung weitergegeben wurden. Über diese Ergebnisse wurde zum erstenmal im Jahre 1946 in den «Naturwissenschaften» berichtet, während die chemische Struktur dieser Körper erst 1948 bekanntgegeben wurde.

Von allen Thiosemicarbazonen erwies sich in der Folge das TB I/698, welches später unter der Bezeichnung «Conteben» in den Handel kam, als das wichtigste und am besten verträgliche. Es handelt sich dabei um ein 4-Acetylamino benzaldehydthiosemicarbazon mit der Formel



In der Erkenntnis, daß eine zunehmende Alkylierung die Giftigkeit des Thiosemicarbazons erhöht, diese aber durch die Einführung einer hydrophilen Gruppe vermindert wird, stellte die Firma Wander ein Aethylureidobenzaldehydthiosemicarbazon her, welches heute unter dem Namen «Tebacyl» bekannt ist und eine geringere Toxizität als das Conteben aufweisen soll.

Über den genauen Wirkungsmechanismus der Thiosemicarbazone beim Menschen bestehen noch verschiedene Ansichten. Einzig gesichert erscheinen die von Domagk zuerst festgestellten und von anderen bestätigten guten tuberkulostatischen Effekte *in vitro*, im Meerschweinchen- und im Mäuseversuch. Nach längerer Behandlung zeigten die Tuberkelbazillen Degenerationserscheinungen und verloren ihre Färbbarkeit nach Ziehl, und es blieben Verkäsung und die Bildung von Epitheloidzellknötchen in der Umgebung solcher Bazillenformen aus. Nach Hirt und Hurni soll die tuberkulostatische Wirkung der TSC an die Gruppierung $\text{NH}-\text{CS}-\text{NH}-\text{N}=\text{C}^{\text{R}}$ gebunden sein. Bei 1,66 gamma TB I pro ccm Nährboden tritt gerade noch Hemmung des Bazillenwachstums ein (Hofmann und Nickel).

Die Anwendung der TSC bei der menschlichen Tuberkulose zeigte aber bald, daß neben dem rein tuberkulostatischen Effekt noch ein unspezifischer Wirkungsmechanismus vorhanden sein muß. Die Meinungen darüber sind noch sehr geteilt. Aus den unter der Therapie auftretenden Veränderungen in den Plasmakolloiden und der Ähnlichkeit mit der Wirkung des Cortisons zog Heilmeyer den Schluß, das durch die Spaltung der TSC im Organismus entstehende Carbazid inaktiviere die Hormone der Nebennierenrinde durch Blockierung ihrer Ketogruppen und habe

eine stärkere Affinität zu den Antagonisten des Cortisons, so daß also die entzündungshemmende Wirkung des letzteren vermehrt zur Geltung käme. Andere Autoren, wie Trautwein u. a. m., führten von ihnen festgestellte Erfolge in der Behandlung der Lungentuberkulose mit den TSC auf deren vagotonisierende Wirkung zurück, durch die gewisse Störungen in der vegetativen Regulation beim Tuberkulösen behoben werden. Für diese Theorie würden die Erfolge sprechen, die Trenkner und Frank in neuerer Zeit in der Behandlung der Lungentuberkulose mittels Prostigmin und Acetylcholin erzielt haben wollen.

Die Indikationen der TSC-Therapie

Nach den allgemeinen Angaben soll der Anwendungsbereich der TSC im großen und ganzen demjenigen des Streptomycins entsprechen. Schlecht soll die Wirksamkeit bei Meningitis tuberculosa, bei Miliartuberkulose, bei ausgedehnten exsudativ-käsigen-kavernösen und bei zirrhotisch-großkavernösen Formen mit frischen bronchogenen käsigen Infiltrationen sein. Die Hauptindikationen des Contebens sollen die Schleimhauttuberkulosen bilden, wobei vor allem immer wieder auf die gute Beeinflussung der Darmtuberkulose hingewiesen wurde.

Eigene Ergebnisse in der Behandlung der Lungentuberkulose mit den Thiosemicarbazonen

Die beiden Mittel Conteben und Tebacyl wurden uns im Januar 1950 von der Firma Interchemie AG. in Zürich und von der Firma Wander in Bern in verdankenswerter Weise zur Verfügung gestellt. Von diesem Zeitpunkte an bis zum Juni 1951 behandelten wir insgesamt 57 Patienten mit den beiden Thiosemicarbazonen. Davon können vier Patienten aus verschiedenen äußeren Gründen (dreimal vorzeitiges Verlassen der Heilstätte und in einem Falle Exitus an Hirntumor) in die Beurteilung nicht miteinbezogen werden. Von den restlichen 53 Patienten erhielten 29 Conteben und 24 Tebacyl. Da von beiden Präparaten nach unserer Auffassung dieselben Erfolge zu erwarten waren und ein Unterschied anscheinend nur in der Toxizität bestand, werden wir in der Erfolgsbeurteilung beide Mittel gleichsetzen und sie nur bei der Besprechung der beobachteten Nebenerscheinungen getrennt aufführen.

Bei der Verabreichung der TSC haben wir keine Auslese von günstig gelegenen Formen von Lungentuberkulose getroffen. In jenen Fällen, bei denen wir von einer Behandlung mit Streptomycin oder PAS einen guten Erfolg erwarten durften, haben wir häufig das Risiko einer uns noch unbekannten Therapie nicht auf uns genommen, sondern das uns bekannte Mittel verabreicht. So kommt es auch, daß einige Patienten erst nach dem Versagen der Chemotherapie mit Streptomycin und PAS das TB I oder das Tebacyl erhalten haben.

Von den 53 in die Beurteilung miteinbezogenen Fällen waren 32 Patienten schon vorbehandelt, und zwar vier nur mit PAS, sieben nur mit Streptomycin und 21 mit beiden Mitteln. Von diesen vorbehandelten Patienten erhielten wiederum neun das TSC in Kombination mit PAS oder Streptomycin. Im ganzen erhielten von den 53 Patienten 24 das TSC allein, 20 in Kombination mit PAS, sieben kombiniert mit Streptomycin und zwei mit PAS und Streptomycin. Nur ein einziger von den 24 nicht kombiniert behandelten Patienten hat das TSC allein und ohne chemotherapeutische Vorbehandlung erhalten.

Alle unsere Patienten wurden während mindestens acht Wochen mit den TSC behandelt. So betrug also die kürzeste in die Beurteilung miteinbezogene Verabreichungsdauer acht, die längste 55 Wochen und die durchschnittliche Behandlungsdauer 22,5 Wochen. Die kleinste noch beurteilte verabreichte Menge betrug 4,475 g, die größte 51,975 g. Der durchschnittlichen Behandlungsdauer von 22,5 Wochen entspricht eine TSC-Menge von durchschnittlich 18 g. Wir haben immer mit einer einschleichenden Tagesdosis von 25 mg begonnen, die dann innert zwei bis drei Wochen auf 100 bis 150 mg gesteigert wurde. Die ersten unserer mit den TSC behandelten Patienten erhielten teilweise noch Tagesdosen bis 200 mg. Da aber von verschiedenen Seiten vor den schädlichen Nebenwirkungen gewarnt worden war, reduzierten wir die Dosis. 1949 empfahlen Domagk, Klee u. a. eine Durchschnittsdosis von 2 mg pro kg Körpergewicht. Es wurde also der Versuch unternommen, gleichsam die kleinste eben noch wirksame TSC-Menge in Anwendung zu bringen. Gegen diese Theorie wurde aber in letzter Zeit ziemlich opponiert. So verlangte zum Beispiel Alwens als Optimaldosierung die höchste, eben noch gut verträgliche und keine Intoxikationserscheinungen auslösende, sich ständig der Verträglichkeit anpassende, ändernde Tagesdosis. Er forderte ein Minimum von 2,25 mg pro kg Körpergewicht nach dem 2. bis 3. Behandlungsmonat als optimal wirksame Tagesmenge, und die höchste Dauerdosierung sollte 4mg/kg betragen. Alwens sah bei diesen hohen Contebengaben keine ernsthaften Schädigungen. Da wir aber selbst bei der niedrigen Dosierung von 100 bis 150 mg pro Tag schon vereinzelte Schädigungen gesehen haben, stehen wir dieser Forderung nach höherer Dosierung etwas skeptisch gegenüber.

Die Beurteilung der Ergebnisse bei unseren in der oben angegebenen Weise behandelten Fällen erfolgte nach verschiedenen Gesichtspunkten. So wurden vorerst die Veränderungen im Gesamtaspekt der Röntgenaufnahmen betrachtet. Ferner haben wir im speziellen die Beeinflussung einerseits der infiltrativen, andererseits der kavernenösen Prozesse und schließlich noch die Auswirkungen der Therapie auf das gesamte Krankheitsbild beurteilt. Infolgedessen zeigten auch die Resultate je nachdem gewisse Unterschiede.

Betrachten wir die Veränderungen im Röntgenbild ohne Rücksicht darauf, wie sich die übrigen klinischen Befunde verhielten, so ergeben sich folgende Resultate:

Der röntgenologische Befund war beim Abschluß der Behandlung, respektive am Zeitpunkte der Beurteilung:

Sehr gebessert in	22 Fällen = 41,5 %
teilweise gebessert in	4 Fällen = 7,5 %
unverändert in	13 Fällen = 24,5 %
verschlechtert in	14 Fällen = 26,4 %

Bei 49 Patienten bestand eine mehr oder weniger ausgedehnte infiltrative Lungentuberkulose (meist neben groß- und kleinkavernösem Zerfall [in 38 von diesen 49 Fällen]). Diese teils mehr weichfleckigen, teils mehr streifigen Verschattungen zeigten:

Gute Rückbildung in	21 Fällen = 42,87 %
geringe Rückbildung in	7 Fällen = 14,28 %
keine Veränderung in	14 Fällen = 28,56 %
Verschlechterung in	7 Fällen = 14,28 %

Ein weitaus ungünstigeres Bild ergibt sich in Bezug auf die Wirkung auf kavernöse Prozesse. Die tuberkulösen Zerfallshöhlen zeigten ohne Rücksicht auf ihre Form, Größe oder Wandbeschaffenheit und ohne Berücksichtigung der Bronchusverhältnisse in 39 Fällen folgendes Verhalten:

Die Kaverne war röntgenologisch

geschlossen in	8 Fällen = 20,5 %
verkleinert in	6 Fällen = 15,38 %
unverändert in	12 Fällen = 30,76 %
vergrößert in	13 Fällen = 33,33 %

Unter den acht röntgenologisch geschlossenen Kavernen befanden sich fünf kleinkavernöse Tuberkulosen.

Wenn man die 53 beurteilten Fälle nach dem vorwiegenden Erscheinungsbild der Lungentuberkulose zusammenfaßt, so ergeben sich die in der Tabelle auf der nächsten Seite dargestellten Resultate.

Von den drei großkavernösen Formen (Kaverne von mindestens Walnußgröße), die unter dem Einfluß der Therapie geschlossen waren, hatte ein Patient vor und einer während der Dauer der Chemotherapie eine zusätzliche Kollapstherapie. — Von den fünf durch die TSC gut beeinflussten Fällen mit mehr exsudativen Tuberkuloseformen erhielten zwei zudem Streptomycin und drei PAS in Kombination.

Wenn wir die Erfolge in Bezug auf das gesamte Krankheitsgeschehen, ohne Rücksicht auf die Schwere oder die Art der Einzelerkrankung, betrachten, so kommen wir auf folgende Resultate:

Gute Erfolge in	15 Fällen = 28,3 %
geringe Erfolge in	19 Fällen = 35,84 %
ohne Erfolg in	19 Fällen = 35,84 %

Bei den 15 mit «gutem Erfolg» behandelten Patienten hatten neun TSC und PAS in Kombination, was vielleicht auch für die Forderung Steinlins nach einer Kombination dieser beiden Chemotherapeutica sprechen würde. Allerdings besteht nach den Untersuchungen von Hurni zwischen den beiden Säuren PAS und TSC kein positiver Synergismus, hingegen soll eine Kombination mit der Base Streptomycin sehr gute Erfolge zeigen. — Wenn wir nun auf die 15 mit gutem Erfolge behandelten Patienten eingehen, zeigte sich nur in einem Falle eine in allen Teilen sehr befriedigende Heilwirkung der zusätzlich angewandten Chemotherapie mit dem TSC:

Tuberkuloseform	Anzahl Fälle	Kaverne im Röntgenbild geschlossen	Kaverne im Röntgenbild verkleinert	Infiltrat teilweise bis ganz zurückgebildet	Befund gleich	Befund verschlechtert
Großkavernös	26	3 = 11,55%	6 = 23,10%		6 = 23,10%	11 = 42,30%
Kleinkavernös	13	5 = 38,46%			6 = 46,15%	2 = 15,38%
Infiltrativ mehr exsudativ	5			5 = 100%		
Infiltrativ mehr produktiv	8			3 = 37,5%	4 = 50%	1 = 12,5%
Hilusdrüsen- tuberkulose	1				1	

Fall K. M., 53jährig, Hausfrau: Die Patientin weilte seit Ende September 1949 in der Zürcher Heilstätte Wald (ZHW) zur Kur wegen einer doppel-seitigen großkavernösen Obergeschoß tuberkulose mit Streuherden in beiden Mittel- und Unterfeldern. Bis anfangs November 1949 erhielt sie 120 g Streptomycin. Darauf war die kleinapfelgroße Kaverne rechts in narbige Schrumpfung übergegangen, während die ebenso große Kaverne links noch in Pflaumen-größe vorhanden war. Anfangs Februar 1950 verabreichten wir Tebacyl. Im Juni 1950 war die Kaverne links noch kirschgroß und die Kaverne rechts gar nicht mehr sichtbar. Am 3. Oktober 1950 konnte auch die Kaverne links tomo-graphisch nicht mehr nachgewiesen werden. Beide Oberlappen kamen zur aus-gesprochenen Schrumpfung, und die Streuherde bildeten sich weitgehend zurück. Im Sputum konnten seit Juli 1950 keine Tuberkelbazillen mehr nachgewiesen werden. Die BSR sank in drei Wochen von 87/98 mm We auf 57/95 mm und betrug beim Austritt Ende Dezember 1950 immer noch 42/69 mm. Die Spu-tummengen hatten von 10 ccm auf 1 ccm täglich abgenommen. Das Gewicht stieg von 67 auf 80 kg an. Im roten Blutbild sank das Hämoglobin nach zwei Monaten um 15 % auf 82 %, stieg dann aber wieder an. Die Gesamtleukocyten-zahl veränderte sich sehr wenig, die anfängliche Linksverschiebung bildete sich zurück und die Lymphocyten stiegen mit zunehmender Besserung auf 43,5 % an. Die Monocyten waren meist leicht erhöht. Im Urin fand sich ständig etwas Ei-weiß. Die Gallenfarbstoffreaktionen und die Cadmiumsulfatprobe fielen immer negativ aus, und das Serumbilirubin zeigte ständig ziemlich normale Werte. — Außer einer leichten Anorexie waren keine Nebenerscheinungen aufgetreten.

Die Patientin hatte insgesamt 37,77 g Tebacyl in einer täglichen Dosis von 150 mg erhalten.

Bei der Beurteilung unserer zum Teil nicht ungünstigen Resultate muß man fol-gendes bedenken: Der Hauptanteil der im Röntgenbilde festgestellten Besserungen fällt auf die Rückbildung von Infiltraten, wobei diese entweder einen leichten Rück-gang, eine Umwandlung in vernarbende Prozesse zeigten oder völlig verschwanden. Aus diesem Grunde entsprechen sich auch die Heilerfolge sowohl in Bezug auf die Beurteilung der Veränderungen im Röntgenbild im allgemeinen, wie auch der-jenigen der infiltrativen Prozesse im besonderen. Da in diesem Sektor durch eine rein konservative Kur häufige Heilerfolge zu verzeichnen sind, ist es nicht abzu-grenzen, wieweit die erreichten Resultate der angewandten Chemotherapie zu ver-danken sind.

Ausgesprochen schlecht war die Beeinflussung vor allem der großkavernösen Formen. Bei dem sehr guten Behandlungserfolg im Falle K. M. müssen wir uns vor Augen halten, daß es auch ohne jede chemotherapeutische Intervention bei rein kon-servativer Behandlung zum völligen Schluß einer Kaverne kommen kann, wie dies zum Beispiel Haefliger in seiner Arbeit über «die Rückbildung der Kaverne über den Rundherd» in den Fällen 1, 2 und 7 beschrieben hat.

Wenn wir anhand unseres Materials bei der Behandlung der kavernösen Lun-gentuberkulose mit den TSC nicht erheblich über den Behandlungsergebnissen bei

konservativer Kur zu liegen scheinen, so sind die Verhältnisse nach unsern Erfahrungen bei der Behandlung mit Streptomycin anders. Wir haben mit letzterem in 62 Fällen von kaverneröser Lungentuberkulose, die vor und während der Chemotherapie keine Kollapsbehandlung bekommen hatten, feststellen können, daß in 24,2 % die Kaverne röntgenologisch nicht mehr nachweisbar, in 27,4 % verkleinert war und in 48,4 % unverändert blieb oder sich vergrößerte (Haefliger, Mark und Geisel-Wermter). Wenn nun bei der Streptomycinbehandlung die Forderung nach einer zusätzlichen Kollapstherapie zu Recht besteht, so ist diese Forderung bei der Behandlung mit den TSC noch weit mehr am Platze.

Das Verhalten der diagnostischen Einzelkomponenten

1. *Sputum*: Von den 53 der mit TSC behandelten Patienten wiesen 41 anfänglich ein positives Sputum auf oder es wurden im Magensekret Tuberkelbazillen nachgewiesen. Von diesen wurden 18 = 43 % negativ. Zwei anfänglich negative wurden unter der Therapie positiv.

Bei sechs Patienten von unsern 26 Fällen mit großkavernöser Tuberkulose verschwanden die Tuberkelbazillen aus dem Sputum. Von diesen sechs hatten aber vier eine zusätzliche Kollapstherapie, so daß eigentlich nur bei zweien das Geschlossenwerden der Chemotherapie zuzuschreiben wäre.

46 Patienten hatten meßbare Auswurfmengen. Diese nahmen bei 22 Patienten = 47,8 % ab, bei 4 = 8,7 % zu und blieben bei 20 = 43,4 % unverändert.

2. *Blutsenkungsreaktion (BSR)*: Die von vielen Autoren beschriebene akute Bremsung der BSR unter der TSC-Therapie konnten wir nur in einem einzigen Fall beobachten. Bei 25 der 53 Patienten zeigte die BSR einen wesentlichen Rückgang auf wenig übernormale oder normale Werte, wobei sich die Normalisierung bei wöchentlicher Kontrolle sukzessive vollzog. — Eine Verschlechterung der BSR konnten wir in drei Fällen feststellen, während sie in weiteren 18 Fällen unbeeinflußt blieb.

3. Blutbild:

a) *Rotes*: Bei 33 Patienten = 62 % stellten wir eine leichte Senkung des Hämoglobins um durchschnittlich 14 % fest. In keinem einzigen Fall sank dieses unter 70 % und normalisierte sich durchwegs nach ein bis zwei Monaten. Bei den restlichen Patienten wurde das Hämoglobin nicht beeinflusst.

b) *Weißes*: Gesamtleukocyten: 23 Patienten wiesen bei Beginn der TSC-Therapie normale Leukocytenzahlen auf. Davon zeigte sich bei sieben unter der Medikation eine Vermehrung auf durchschnittlich 10 000 bis 12 000, bei 13 nach einem kurzdauernden Anstieg eine Senkung wieder auf normale Zahlen und bei drei Patienten nach einer anfänglichen Senkung ein Anstieg auf übernormale Werte, um dann ständig auf dieser Höhe zu bleiben. — 15 Patienten mit anfänglicher Leukocytose reagierten auf die Therapie mit einer sofortigen Senkung auf normale Werte. Bei den restlichen 15 Patienten wurde die Leukocytenzahl nicht beeinflusst.

Lymphocyten: In drei Fällen trat eine sofortige Lymphocytose auf. In 17 Fällen sanken die Lymphocyten dauernd auf unternormale Werte. In 12 weiteren Fällen sanken sie zuerst ab, um dann langsam wieder auf normale bis leicht übernormale Werte anzusteigen, und in drei Fällen trat eine Senkung erst nach einer anfänglichen Steigerung ein. In den restlichen 18 Fällen wurden die Lymphocyten nicht beeinflusst.

Monocyten: Diese zeigten in fünf Fällen eine reine Zunahme und in 14 Fällen eine mit dem häufigen Lymphocytensturz auf unternormale Werte parallel laufende relative Zunahme auf Werte von durchschnittlich 10 bis 12 %.

Eosinophile: Diese nahmen in 28 von unseren 53 Fällen im Verlaufe der TSC-Medikation zu. Die erhöhten Werte bewegten sich jeweils zwischen 6 bis 12 %. Ein Zusammenhang der Zunahme der Eosinophilen mit einer Besserung des Lungenbefundes konnte nicht festgestellt werden.

Linksverschiebung: Eine Vermehrung der Stabkernigen konnte nur in neun Fällen festgestellt werden. Es handelte sich dabei durchwegs um geringfügige Veränderungen.

Schwere Schädigungen im myeloischen System sind bei uns nicht vorgekommen.

4. Temperatur: Fünf Patienten mit anfänglich hohen Temperaturen zeigten einen guten Rückgang des Fiebers. Von 32 mit anfänglich subfebrilen Temperaturen wurden 31 afebril und ein Patient febril. 16 Patienten waren schon zu Beginn der Therapie afebril.

5. Gewicht: Das Gewicht nahm in 21 Fällen unter der TSC-Therapie zu und in einem Falle, nach anfänglicher leichter Zunahme, ab. Bei 17 Patienten wurde das Gewicht kaum beeinflusst, und 14 nahmen während der Dauer der Medikation an Gewicht ab.

6. Husten: Nur sechs unserer Patienten wiesen einen wesentlichen Husten auf. Dieser besserte sich in allen Fällen gut, wobei aber nicht abgesehen werden kann, was die Besserung bewirkte, die TSC oder die symptomatische Hustenbehandlung.

Die Komplikationen

Schon A. Böhme hat darauf hingewiesen, daß unter der TB-I-Behandlung frische Streuungen aus Kavernen und frische Infiltrate vorkommen können. Ebenso können sich Frühinfiltrate vergrößern, und es kann zu vermehrtem Zerfall kommen. Bei unseren Patienten traten während der Behandlung fünfmal frische Streuungen auf, einmal mit nachfolgendem Zerfall:

Fall D. A., 47jährig, Landwirt: Der Patient war seit 21. Januar 1949 wegen einer doppelseitigen, rechts kavernösen Lungentuberkulose in der ZHW. Bis Mitte Mai 1949 erhielt er 100 g Streptomycin und bis anfangs Januar 1950 über 1000 g PAS. Am 25. Juli 1949 5-Rippen-Plastik rechts. Ab 26. Januar 1950

erhielt er bis Mitte September 1950 insgesamt 31,6 g Tebacyl. Bei Beginn der Therapie zeigte sich unter der Plastik eine zirka walnußgroße Restkaverne und vereinzelte Streuherde im rechten Unter- und im linken Mittel- und Unterfeld. Die Restkaverne vergrößerte sich in der Folge, so daß am 21. April 1950 ein Monalddrain eingelegt und die Kaverne zusätzlich lokal chemotherapeutisch behandelt wurde. Am 18. September 1950 waren eine Zunahme der Infiltrationen und frische Kavernisierung im rechten Unterfeld festzustellen. Die Restkaverne unter der Plastik blieb unbeeinflusst und in der Folge verschlechterte sich die Tuberkulose wesentlich. Der Patient starb anfangs März 1951 an einer profusen Hämoptoe. — Bei der Autopsie wurden im rechten Mittellappen eine aprikosen-, im rechten Unterlappen fünf über nuß- und drei zirka kirschgroße Kavernen gefunden nebst der Restkaverne im rechten Oberlappen.

Drei weitere Patienten machten unter der Therapie eine exsudative Begleitpleuritis durch. Die TSC verhindern also die Exsudatbildung nicht, ja, es ist die Frage aufzuwerfen, ob sie sie nicht nur nicht verhindern können, sondern eher noch fördernd wirken. Bei einer Patientin trat das Exsudat unter der TSC-Therapie völlig unerwartet auf, nachdem die Tuberkulose seit längerer Zeit stabil geblieben war.

Die Nebenerscheinungen

In unseren Fällen konnten wir bei 14 Patienten geringgradige Anzeichen einer primär-toxischen Wirkung feststellen, die sich meist in leichter Anorexie, in Magendruck oder geringen andern abdominellen Beschwerden äußerten. Zum Teil dürften diese Erscheinungen allerdings auch durch die gleichzeitige PAS-Medikation bedingt gewesen sein. Trotz den Nebenerscheinungen führten wir die TSC-Behandlung meist weiter und nur bei einem Patienten mußte die Dosis um die Hälfte verringert werden. In einem Falle mußte die Therapie wegen der sehr starken toxischen Erscheinungen abgebrochen werden. Zwei weitere Patienten zeigten Nausea bis Erbrechen, wobei in einem Falle die Symptome nach Absetzen der gleichzeitigen PAS-Behandlung unter Weiterführung der TSC-Therapie und im andern ohne Änderung der Medikation verschwanden.

Hautreaktionen: Wir konnten bei einem Patienten ein kleinfleckiges, verwaschen-rotes Exanthem beider Handflächen feststellen, das nach Aussetzen der Therapie und unter Verabreichung von Synopen verschwand. — In zwei Fällen traten eine Conjunctivitis und Augenbrennen auf, wovon ein Patient noch vorübergehende Randinfiltrate am Limbus corneae aufwies. — Ein weiterer Patient klagte über Augenflimmern und Abnahme der Sehkraft, welche Erscheinungen nach zeitweiligem Aussetzen der Therapie verschwanden.

Leberschädigung: Wir haben zur Kontrolle einer eventuellen Leberschädigung trotz der niedrig gehaltenen Dosierung in den meisten Fällen die Urobilinogen- und Urobilinreaktion, die Cadmiumsulfatprobe und Serumbilirubinbestimmungen aus-

geführt. Nach einer Arbeit von W. Lent kann nun der Urin bei PAS-Behandlung mit dem Ehrlichschen Aldehydreagenz eine positive Reaktion ergeben. Somit erschwert diese PAS-Eigenschaft eine Beurteilung der Urobilinogenprobe. Da ein großer Teil unserer Patienten die TSC in Kombination mit PAS erhielt, kann die in sieben Fällen vereinzelt positiv ausgefallene Urobilinogenprobe wohl nicht berücksichtigt werden.

Die Urobilinreaktion fiel in keinem einzigen Fall positiv aus. — Bei 36 Patienten wurde die Cadmiumsulfatprobe ausgeführt. Sie fiel in 14 Fällen bei mehrmaliger Untersuchung nur einmal schwach positiv aus.

Das Serumbilirubin wurde in 21 Fällen fortlaufend bestimmt. Elfmal stellten wir eine leichte Erhöhung fest. Die meisten Werte lagen an der oberen Grenze der Norm.

Bei einer Patientin trat ein Subikterus auf, der aber wahrscheinlich durch Gallensteine bedingt war. — Nur ein einziger Patient wies eine ziemlich starke Leberschädigung auf, die wir auf das Thiosemicarbazon zurückführen möchten:

Fall B. W., 34jährig, Gipser: Der Patient litt seit Frühjahr 1949 an einer doppelseitigen großkavernösen Lungentuberkulose. Bis zum August 1949 erhielt er in einem Landspital 80 g Streptomycin. Am 9. Dezember 1949 trat er bei uns ein mit multiplem großkavernösem Zerfall in beiden Oberfeldern. Dazu bestand eine schwere Larynx tuberkulose mit hauptsächlichlicher Beteiligung der Taschenbänder. Ende Dezember 1949 wurde rechts und anfangs Februar 1950 links ein Pneumothorax angelegt. Von Ende Januar bis Mitte Oktober 1950 erhielt der Patient 33 g Tebacyl in Dosen von 100 bis 150 mg täglich. Es kam zu einer sehr guten Beeinflussung des Lungenbefundes, indem die Kavernen röntgenologisch nicht mehr nachweisbar waren, und die mehr exsudativen Streuherde sich weitgehend aufhellten. Seit Ende Juli 1950 konnten im Sputum keine Tuberkelbazillen mehr nachgewiesen werden. Außer einer leichten Senkung der Lymphocyten auf 17 % zeigten sowohl das weiße wie auch das rote Blutbild keine Veränderungen.

Die Urobilinogenreaktion war bis zum Auftreten des Ikterus immer negativ, die Bilirubinwerte normal und die Cadmiumsulfatprobe zeitweise schwach positiv. Im Urin konnte ab und zu eine Spur Eiweiß nachgewiesen werden.

Da sich die Kehlkopftuberkulose in dieser Zeit trotz der Chemotherapie nicht veränderte, wurde versucht, eine Aufschwemmung von Conteben-Pulver in Paraffinöl in einer Dosis von 100 mg täglich intralaryngeal zu instillieren. Diese Medikation wurde nach Absetzen der peroralen Gaben fünf Wochen lang bis zu einer Gesamtdosis von 3,9 g angewendet. Dann trat ein äußerst intensiver Ikterus auf, ohne Temperaturanstieg und ohne daß der Patient in seinem subjektiven Wohlbefinden irgendwie gestört gewesen wäre. Die Urinuntersuchung ergab eine stark positive Bilirubinreaktion, eine nur in der Wärme positive Urobilinogenprobe und einen Hauch Eiweiß. Die Urobilinreaktion verlief negativ. Im Sediment wurden granulierten Zylinder, Fragmente von solchen, Oxalat- und vor allem aber Tyrosinkristalle festgestellt. Das Serumbilirubin betrug zu

Beginn des Ikterus 26 mg %, sank aber schon nach 12 Tagen auf 1,8 mg %. Auch die Tyrosinkristalle waren nur zu Beginn nachweisbar, ebenso auch die granulierten Zylinder. Die Leber war leicht vergrößert und etwas druckdolent. — Die Medikation wurde sofort abgesetzt und außer einer eiweißreichen Diät erhielt der Patient Methionin, Laevosan i. v. und peroral und Litrison. Innert sechs Wochen waren alle Zeichen eines Leberschadens verschwunden.

Besonders aus dem Auftreten von Tyrosinnadeln im Urin haben wir in Analogie zu den Erscheinungen bei andern Intoxikationen mit Leberschädigung auf eine beginnende Leberatrophy geschlossen. Eventuell hatte sich durch die vorhergehende lange TSC-Medikation eine Sensibilisierung herausgebildet, die dann bei der intralaryngealen Applikation zur Leberschädigung führte.

In Analogie zu Heilmeyers Fall mit Elephantiasis der Beine und hochgradiger Eosinophilie konnten wir bei einer Patientin eine mehrere Wochen andauernde Schwellung des linken Vorderarms feststellen, allerdings mit einer nur geringen Steigerung der Eosinophilen auf 6 %.

Nierenschädigungen: Wir konnten bei unsern Patienten keine schweren Nierenschädigungen feststellen, wie sie von andern Autoren beschrieben wurden. In 20 Fällen sahen wir eine vorübergehende geringe Albuminurie und in vier Fällen konnten während der ganzen Kurdauer Spuren von Eiweiß nachgewiesen werden.

Bei insgesamt 22 Patienten traten die oben beschriebenen Nebenerscheinungen auf. Von diesen erhielten 13 das TB I/698 = Conteben und neun das Präparat 1057 «Wander» = Tebacyl. Unter den letzteren befindet sich auch der beschriebene Fall B. W. mit Leberschädigung, der zuerst ohne Nebenerscheinungen 33 g Tebacyl peroral und dann vor Beginn des Ikterus 3,9 g Conteben intralaryngeal erhalten hatte. — Aus diesen Angaben wird man kaum auf eine größere Toxizität des einen oder andern Präparates schließen können. Für eine geringere Toxizität des Tebacyls spricht vielleicht unser Fall B. W. und vor allem der Umstand, daß zwei Patienten, bei denen nachgewiesenermaßen kurz vor Beginn der Medikation eine Leberschädigung bestanden hatte (einmal durch eine Hepatitis epid. und einmal möglicherweise durch die PAS bedingt), das Mittel ohne weiteres ertrugen und keinerlei Zeichen einer neuerlichen Leberschädigung zeigten. Man könnte daraus vielleicht den Schluß ziehen, daß die TSC nicht primär ein Leberzellgift sind. Damit es zu einem Leberschaden kommen kann, müssen wahrscheinlich besondere Umstände vorliegen, so zum Beispiel eine bestimmte Allergielage des Patienten, wobei es dann durch das Mittel zu einer Nachallergisierung kommen könnte. Da ferner die TSC einen Hapten-Charakter aufweisen und erst durch gewisse Stoffe (Nahrungseiweiß) zum Vollantigen werden sollen, so wäre es gut denkbar, daß das Mittel erst unter gewissen Bedingungen leberschädigend wirkt.

Zusammenfassend können wir sagen, daß die bei unsern Patienten festgestellten Nebenerscheinungen im allgemeinen geringfügiger und vorübergehender Natur waren. Unter gewissen Umständen kann es aber auch bei niedriger Tagesdosis von 100 bis 150 mg zu schweren Schädigungen kommen, die uns doch zu einer gewissen Vorsicht in der Anwendung der TSC mahnen.

Zusammenfassung

Die heute bestehenden Theorien über die Wirkungsweise der TSC wurden einleitend kurz zusammengefaßt. — Die Erfahrungen der zürcherischen Heilstätte Wald wurden anhand von 53 Fällen von Lungentuberkulose, die teils mit dem TSC allein, teils in Kombination mit einem anderen Chemotherapeuticum behandelt wurden, festgestellt.

Ohne Berücksichtigung der Form der Tuberkulose konnte in nicht ganz einem Drittel der Fälle eine Besserung des Krankheitsbildes gesehen werden. In zwei Fünftel der Fälle wurde eine Besserung des röntgenologischen Befundes erzielt. Diese Besserungen waren zur Hauptsache auf die Rückbildung von infiltrativen Prozessen zurückzuführen. Da aber bei rein konservativer Therapie bei diesen Fällen in der gleichen Zeitdauer wohl ähnliche Besserungen zu erwarten gewesen wären, kann hier eine effektive Leistung der TSC-Therapie nicht sicher festgestellt werden.

Bei großkavernösem Zerfall konnte nur selten unter der Heilstättenkur und der Chemotherapie Bazillenfreiheit erreicht werden; häufiger war das bei kleinkavernösen Tuberkulosen der Fall.

Begleitpleuritiden und Streuungen aus Kavernen werden durch die TSC nicht verhindert.

In zirka zwei Fünftel der Fälle wurden Nebenerscheinungen meist leichten Grades festgestellt. In einem Fall trat ein schwerer Ikterus auf, der wahrscheinlich auf eine durch das Mittel bedingte toxische Leberschädigung zurückzuführen war.

Die Beeinflussung des weißen und roten Blutbildes war meist unbedeutend. Auffällig war eine häufig vorkommende Lymphopenie mit oft parallel laufender relativer Monocytenvermehrung.

Die Beeinflussung der Lungentuberkulose mit den heute zur Verfügung stehenden Thiosemicarbazonen scheint eng begrenzt zu sein.

Curriculum vitae

Ich wurde am 17. November 1923 in Rheinfelden (Baden) geboren und besuchte dort die ersten vier Primarschulklassen. Im Jahre 1934 kam ich nach Rheinfelden (Aargau). Nach Absolvierung der dortigen Bezirksschule begab ich mich ans Kollegium Karl Borromaeus in Altdorf, wo ich im Frühsommer 1942 die eidgenössische Maturität erwarb. Anschließend besuchte ich die Universität Basel und schloß dort im Mai 1949 das Fachstudium mit dem Staatsexamen ab. Seit anfangs August 1950 bin ich an der zürcherischen Heilstätte Wald als Assistenzarzt tätig.

Wald, Frühjahr 1952.

Literatur

- Alwens W., J. Eisenblätter und K. L. Radenbach: Wirksamkeit und Dosierung von Conteben bei Lungentuberkulose. «Beiträge zur Klinik der Tuberkulose», 105. Bd., 6. Heft, 1951, S. 605–612.
- Böhme A., Bochum: Ref. in «Der Tuberkulosearzt», 3. Jahrgang, September 1949, Heft 9–10.
- Domagk G.: Chemotherapie der Tuberkulose mit Thiosemicarbazonen. III. Kapitel in Domagk: Die experimentelle Chemotherapie der Tuberkulose. Georg Thieme, Verlag, Stuttgart, 1950.
- Frank Alexander: Über vagotonisierende Behandlung mit Prostigmin bei Lungentuberkulose und Pleuritis exs. «Wien. klin. Wschr.» 1950, S. 779–784. Ref. in «Zentralbl. f. d. ges. Tuberkuloseforschung», 58. Band, Heft 1, S. 37.
- Haefliger E.: Die Rückbildung der Kaverne über den Rundherd. «Schw. Zeitschr. f. Tuberkulose», Vol. V, Fasc. 2, 1948, S. 106–121.
- Haefliger E., G. Mark und E. Geisel-Wermter: Zur Behandlung der Lungentuberkulose mit Streptomycin. «Beiträge zur Klinik der Tuberkulose», Bd. 104, S. 388–404.
- Heilmeyer L.: Die Chemotherapie der Tuberkulose. «Dtsch. med. Wschr.» 1949, S. 161. Ref. in «Praxis», Nr. 12, 1950, S. 259.
- Heilmeyer L.: Die Beeinflussung der Entzündungsbereitschaft und der Plasmakolloide durch das Thiosemicarbazonderivat TB I im Vergleich zu den Wirkungen der Hormone der Nebennierenrinde und der Hypophyse und ihre Bedeutung für das Rheumaproblem. «Klin. Wschr.», Jahrgang 28, Heft 15/16, 1950. S. 254–263.
- Heilmeyer L.: Weitere Erfahrungen mit Streptomycin, PAS und TB I (Conteben) in der Behandlung der internen Tuberkulosen «Dtsch. med. Wschr.», Nr. 75, 15, S. 473, 1950. Ref. in «Schw. med. Wschr.», Nr. 45, S. 1221, 1950.
- Hirt und Hurni: Tuberkulostatische Wirkung und Toxizität einiger Thiosemicarbazone. «Schw. Zeitschr. f. allg. Pathologie und Bakteriologie», Vol. XIII, Fasc. 4, 1950.
- Hofmann und Nickel L.: Über die Resistenz von Tuberkelbakterien und den antibakteriellen Blutspiegel bei Lungentuberkulosen während der Behandlung mit Conteben, PAS und Streptomycin. «Der Tuberkulosearzt», 4. Jahrgang, Heft 12, 1950.
- Hurni H.: Die tuberkulostatische Wirkung von Kombinationen einiger bekannter Chemotherapeutica. Verh. der schweiz. mikrobiol. Ges. 8. Jahresversammlung, Sitten 25./26. Juni 1949. «Schweiz. Zeitschr. f. Path. und Bakteriolog.», Vol. XII, Nr. 5.
- Klee Ph.: Dreijährige Erfahrungen mit Thiosemicarbazonen an über 300 Fällen von Lungentuberkulose. «Der Tuberkulosearzt», 3. Jahrgang, Sept. 1949, Heft 9–10.
- Lent W.: PAS-Nachweis, Aldehyd-Reaktion. «Med. Klin.», Nr. 34, 1950. Zit. in den «Therap. Berichten» der Firma Bayer, 23. Jahrgang, Heft 3, 1951.
- Steinlin H.: Zur Chemotherapie der kavernenösen Lungentuberkulose mit den Thiosemicarbazonen. «Schweiz. Zeitschr. f. Tuberkulose», Vol. VII, Fasc. 6, 1950.
- Trautwein H.: Die Wirkungsweise des TB I/698. «Ärztl. Forsch.», 4, I, 95–98, 1950. Ref. in «Zentralblatt für die ges. Tuberkuloseforschung», Bd. 57, S. 50, 1950/51.
- Trenkner W.: Über Behandlung der Lungentuberkulose mittels Elektrophorese mit Acetylcholin und Prostigmin. (Vorl. Mitt.) «Der Tuberkulosearzt», 4. Jahrgang, S. 447–448, 1950.